

の開発に成功すれば、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。本研究では新たな診断法・治療法への応用を目指して、最新の神経科学と分子遺伝学融合させた手法を用いて統合失調症とうつ病の病態を解明することを第一の目的とする。

そのためには、統合失調症、気分障害、健常者において、脳MRI画像や認知機能検査データなどの神経科学的な中間表現型と遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被験者において収集する必要がある。また、脳MRI画像などの中間表現型と遺伝子解析を組み合わせた解析を行うため200例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うために、現在ある精神疾患のリサーチリソース・データベースをさらに充実させ発展させていく予定である。また、その成果の普及啓発のための提言を行い、国民の精神疾患への神経科学的な理解を深めて精神疾患に対する誤解や偏見を打破することを第二の目的とする。

本年度は、197例の統合失調症患者と324例の健常者について、全ゲノムにわたるジェノタイピングを行い、その解析を開始した。

## B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、大阪大学医学部附属病院神経科精神科の関連スタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。被験者については、文書による説明と同意をいただいた上で、原則的にMRI撮像(3D構造画像)と認知機能検査バッテリー(知能指数: WAIS-III または WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-III または Revised、推定病前知能検査: JART: Japanese Adult Reading Test、記憶検査: WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、AVLT: The Auditory-Verbal Learning Test、前頭葉機能検査: WCST: Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査: Continuous performance test: CPT、言語流暢性: WF: Word Fluency)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法: NIRS、脳波)、性格検査(TCI: Temperament and Character Inventory、SPQ: Schizotypal personality Questionnaire)を行ったうえで、採血を行いDNA、RNAを抽出し、リンパ芽球化を行った。

臨床的評価としては、SCID (Structural Clinical Interview for DSM-IV)にて診断を行い、統合失調症においては、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale: 陽性・陰性症状評価尺度)による症状評価とDIEPSS (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale 薬原性錐体外路症状評価尺度)による副作用評価、そして、気分障害においては、HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression: ハミルトン鬱病評価尺度) またはYMRS (Young Mania Rating Scale: ヤング躁病評価尺度日本語版)を用いて症状評価を行った。全ゲノムにわたる遺伝子多型の判定を行うに当たって、Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0を用いた。様々な表現型と遺伝子多型の解析においては、PLINKを用いて解析した。本研究は、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。

## C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集・各種検査を行った。以下、全体の保有サンプル・データ数（平成 23 年度に収集したサンプル数）というように表記して収集成果を示す。まずゲノムサンプルに関しては統合失調症 712 例（26 例）、気分障害 117 例（2 例）、健常者 547 例（127 例）、その他の精神疾患 143 例（20 例）を収集した。ゲノムサンプルとともに血漿サンプルもすべてのサンプルで収集している。血中の RNA サンプルについては、統合失調症 569 例（26 例）、気分障害 112 例（2 例）、健常者 547（127 例）、その他の精神疾患 143 例（20 例）を収集した。RNA サンプルは脳の病態を直接反映している可能性が高いとは言えないが、簡便に採取することが可能なため、生物学的マーカーとして期待される。そこで、治療の前後など複数回のサンプリングを行っているものが、統合失調症 162 例（15 例）、気分障害 41 例（0 例）である。また、この血液サンプルのうち、EB ウィルスを用いて株化し不死化したリンパ芽球を、統合失調症 408 例（26 例）、気分障害 82 例（2 例）、健常者 496 例（127 例）、その他の精神疾患 122 例（20 例）収集した。認知機能に関しては、知能指数（WAIS-III または WAIS-R）を統合失調症 303 例（18 例）、健常者 553 例（127 例）、推定病前 IQ 検査（JART）を統合失調症 270 例（18 例）、健常者 581 例（127 例）、記憶検査（WMS-R）を統合失調症 306 例（18 例）、健常者 541 例（127 例）、記憶検査（AVLT）を統合失調症 243 例（16 例）、健常者 441 例（127 例）、前頭葉機能検査（WCST）を統合失調症 221 例（16 例）、健常者 401 例（127 例）、注意・集中力検査（CPT）を統合失調症 265 例（15 例）、健常者 441 例（127 例）、言語流暢性（WF）を統合失調症 283 例（18 例）、健常者 441 例（127 例）の検査を行った。

神経生理機能においては、脳機能画像法である近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いて、4 種類の前頭葉課題遂行時の局所脳血液量を、統合失調症 270 例（18 例）、気分障害 66 例（0 例）、健常者 504 例（127 例）、その他の精神疾患 78 例（15 例）において測定した。また、驚愕反応テストとして、prepulse inhibition（PPI：強い刺激の直前に微弱な刺激を先行させると驚愕反応が抑制される現象）と habituation（HAB：馴化：強い刺激を繰り返

すことにより慣れが起こり次第に驚愕反応が弱くなる現象）を、統合失調症 262 例（18 例）、気分障害 64 例（0 例）、健常者 494 例（127 例）、その他の精神疾患 84 例（15 例）測定した。脳波については統合失調症 296 例（26 例）、気分障害 69 例（2 例）、健常者 57 例（0 例）、その他の精神疾患 83 例（15 例）の測定を行った。

性格検査として、TCI を統合失調症 406 例（20 例）、気分障害 52 例（0 例）、健常者 449 例（127 例）に行った。

最後に脳画像検査として、脳 MRI 画像撮像を行い、3D 構造画像のデータを得た。統合失調症 232 例（18 例）、健常者 391 例（127 例）、気分障害 15 例（0 例）、その他の精神疾患 62 例（15 例）であった。これらは遺伝子多型との関連を検討することができる準備が整っている。

我々は、統合失調症の認知機能障害を、病前推定知能である JART から現在の知能である WAIS を引くことにより求めた。統合失調症患者 167 名においてその平均値は 16 であり、約 1 標準偏差の認知機能低下が認められることがわかった。一方健常者においては、その平均値は -2 であることから、ほぼ変わらないと考えられる。この統合失調症患者の認知機能障害についてゲノムワイド関連解析を行ったところ、いわゆる  $5.0 \times 10^{-8}$  というゲノムワイド関連があると言われる SNP はなかったものの、DEGS2 遺伝子のミスセンス変異が  $5.4 \times 10^{-7}$  という値をとり、他にも CSMD1 という統合失調症の全ゲノム解析のメガ解析でポジティブであった遺伝子も 3 番目に低い p 値であった。

認知機能障害の GWAS は、まだプレリミナリーな解析にとどまるが、それ以外の様々なデータについても検討を進めている。

それ以外にも NRGN 遺伝子と脳画像との関連など、個別の遺伝子における検討をいくつか行なっている。

## D. 考察

我々は、統合失調症の中間表現型として、MRI 撮像（3D 構造画像）と認知機能検査バッテリー（知能指数：WAIS-III：Wechsler Adult Intelligence Scale-III、推定病前知能検査：JART：Japanese Adult Reading Test、記憶検査：WMS-R：Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査：

WCST:Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査:Continuous performance test:CPT、言語流暢性:WF:Word Fluency)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法:NIRS、脳波)、性格検査(TCI:Temperament and Character Inventory、SPQ:Schizotypal personality Questionnaire)を行ってきた。その同じ被験者において、ゲノムサンプル、血漿、血中RNA、リンパ芽球を収集し、神経科学的な中間表現型と遺伝子との関連を検討した。その結果、たった167サンプルという少ない数で、今までに見出されてきた遺伝子であるCSMD1が非常に高いランクに位置することが判明した。CSMD1を見出したGWAS研究は数万対数万のサンプルサイズで行なっており、世界中の精神医学者からサンプルを集めてコンソーシアムを作っを行っており、リプリケーションを行うことも難しい状況にある。我々は、中間表現型を用いることにより非常に少ないサンプルサイズで同様の結果を得ており、中間表現型を用いた解析が効率のよい方法であることは間違い無いと思われる。

今後、これらの中間表現型同士または遺伝子多型を組み合わせることにより、新たな科学的客観的診断法を確立できるものと考えられる。さらに、遺伝子多型と中間表現型の関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子の発見につながるのではないかと考えられる。

## E. 結論

我々は、最新の神経科学・分子遺伝学を融合させることにより精神疾患の生物学的病態解明を目指している。このために必要なリサーチリソース・データベースを当初の計画より早いペースで構築している。さらに新たな脆弱性遺伝子であるRELAを見出し、その中間表現型としてプレパルス抑制が関与していることを示唆した。これらの結果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられる。このように中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M,

Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13) 2012

2) Yamamori H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Kasahara E, Sekiyama A, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Ito A, Takeda M. A promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. *Neurosci Lett*, 513(3):204-208, 2012

3) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Ohi Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of Prepulse Inhibition to Temperament and Character in Healthy Japanese subjects. *Neuroscience Research* 72(2):187-193, 2012

4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. *PLoS One*, 7(1):e29780, 2012

5) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011 (epub)

6) Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H. A

- polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 35(8):1877–1883, 2011
- 7) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011(epub)
  - 8) Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: A magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res*. 71(3):235–43, 2011
  - 9) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*, 36(9):1921–1931, 2011
  - 10) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Takeda M. Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia, *J Hum Genet*, 56(7):478–83, 2011
  - 11) Yasuda Y, Hashimoto R, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Mohri I, Ito A, Taniike M, Takeda M. Gene expression analysis in lymphoblasts derived from patients with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 2(1):9, 2011
  - 12) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No association between the PCMI gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophrenia Res*, 129:80–84, 2011
  - 13) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, Okochi T, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Takeda M. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene, *Neurosci Lett*, 495:216–220, 2011
  - 14) Hashimoto H, Shintani N, Tanida M, Hayata A, Hashimoto R, Baba A. PACAP is Implicated in the Stress Axes, *Curr Pharm Des*, review, 17(10):985–9, 2011
  - 15) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M. The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1309–1315, 2011
2. 学会発表
    - 1) Hashimoto H, Takano-Hayata A, Shintani N, Hashimoto R, Takeda M, Baba A. Psychiatric Implications of Pituitary Adenylate Cyclaseactivating Polypeptide (PACAP)-Dependent Stress Responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23–24(23, 24), 2011. poster
    - 2) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23–24(23, 24), 2011. poster
    - 3) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M,

- Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
- 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of Schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. poster
  - 5) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. Poster
  - 6) Koide T, Alesksic B, Yoshimi A, KUshima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Hiroshi U, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(11), 2011. poster
  - 7) Takeda M, Yamamori H, Hashimoto R. Risk Genes of Cognitive Impairment of Schizophrenia. 3rd World Congress of Asian Psyciatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
  - 8) Yamamori H, Hashimoto R, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M, Expression Array of Lymphoblasts from Schizophrenic Patients. 3rd World Congress of Asian Psyciatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
  - 9) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011. invited speaker
  - 10) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
  - 11) Aleksic B, Hashimoto R, Kushima I, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: Evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
  - 12) Koide T, Aleksic B, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
  - 13) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of prepulse inhibition to opersonality dimensions in Japanese patients with wchizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
  - 14) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Ikeuchi T, Morihara T, Hashimoto R, Tanimukai H, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Decrease in major amyloid beta species may trigger amyloidogenesis in vivo. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. Poster
  - 15) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M,

- Yamamori H, Takeda M. Translational research in schizophrenia using research bioresources and databases in the Japanese Human Brain Phenotype Consortium. 第 2 回日独 6 大学学長会議、京都、3.30, 2012. 講演
- 16) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. The genome wide supported NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a voxel-based morphometry study, a gene-based case-control study and gene expression analysis. 第 7 階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 17) 山森英長、橋本亮太、岡田武也、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討、第 7 階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 18) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第 7 階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 19) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 7 階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 20) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、レオニデスカヌエト、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症における Sternberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第 7 階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 21) 新井誠、宮下光弘、市川智恵、豊田倫子、前川素子、大西哲生、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、渡邊琢夫、山本博、宮田敏男、岡崎祐士、糸川昌成、統合失調症におけるカルボニルストレス代謝制御の分子基盤解明、第 7 階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 22) 橋本亮太、「統合失調症治療の新たな枠組みを考える」—統合失調症専門外来・入院プログラムでのクロザピン治療経験を踏まえて—第 7 回日本統合失調症学会 ランチョンセミナー4、愛知、3.16-17(17), 2012. 講演
- 23) 井上頌子、竹上学、小野聡、高垣佳史、山田貴之、松井浩子、上田要一、大石雅子、三輪芳弘、橋本亮太、武田雅俊、黒川信夫、クロザピン適正使用における薬剤師の役割、第 33 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、大阪、1.21-22, 2011. ポスター
- 24) 松浦由加子、藤野陽生、橋本亮太、井村修、統合失調症患者の姿勢不安定性とその要因の検討、2011 年度日本リハビリテーション心理学会学術大会、大阪、12.9, 2011. 口頭
- 25) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、梅田知美、毛利育子、伊藤彰、谷池雅子、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討、第 44 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.2, 2012. ポスター
- 26) 新井誠、宮下光弘、市川智恵、豊田倫子、大西哲生、吉川武男、有波忠雄、岡崎祐士、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、山本博、渡邊琢夫、宮田敏男、糸川昌成、カルボニルストレス代謝制御の解明と統合失調症の診断・治療・予防法の創出、第 44 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.2, 2012. ポスター
- 27) 安田由華、橋本亮太、新型インフルエンザ罹患後に Kleine-Levin 症候群を発症した一例へのリスペリドンの効果、第 52 回日本児童青年精神医学会、徳島、11.12(12), 2011. ポスター
- 28) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第 52 回日本児童青年精神医学会、徳島、

11. 12(11), 2011. ポスター
- 29) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、Canuet Leonides、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、Stermberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第 41 回日本臨床神経生理学学会学術大会、静岡、11. 10-12(12)、2011、ポスター
- 30) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、森原剛史、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KCNH2 遺伝子は認知機能及び統合失調症のリスクに関連する、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(27), 2011. ポスター
- 31) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症のリスク及びプレパルス抑制の障害に関連する、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(27), 2011. ポスター
- 32) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、住吉太幹、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：認知機能障害への効果、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 33) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：麻痺性イレウス・便秘について、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 34) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：起立性低血圧、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 35) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：前薬からの切り替えについて、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(27), 2011. ポスター
- 36) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：てんかん発作、痙攣について、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 37) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：肝機能異常について、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 38) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：好中球減少症について、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 39) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：治療効果について、第 21 回日本臨床神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(27), 2011. ポスター
- 40) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院に

- における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：多飲水について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 41) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：適応判断について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 42) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：クロザピン使用における糖代謝異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 43) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. 口頭
- 44) 橋本亮太、座長、「統合失調症・抗精神薬 1」第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011.
- 45) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and the Risk for Schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 46) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait in schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 47) 橋本亮太、女性研究者のライフプラン—いつ、何を、どう決めるか—、神経化学の若手研究者育成セミナー、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. 講演
- 48) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 49) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型と分子を結ぶ新しいアプローチ：ヒト脳表現型コンソーシアム、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 50) 山路國弘、橋本亮太、大井一高、福本素由己、安田由華、山森英長、統合失調症入院プログラムによってプロナンセリンが最も有効であることが客観的に示された一例、DS フォーラム 2011、神戸、9.18.2011. ポスター
- 51) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症とプレパルス抑制と関連する、第 34 回日本神経科学大会このころの脳科学、横浜、9.14-17(17), 2011. ポスター
- 52) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 53) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 54) Branko Aleksic, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K,



- Ikeda M, Yoshimia A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8. 21-24(23), 2011. ポスター
- 55) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第 109 回近畿精神神経学会、滋賀、8. 6, 2011. 口頭
- 56) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and Risk for Schizophrenia. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(18), 2011. ポスター
- 57) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、統合失調症と広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての比較検討、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(19), 2011. ポスター
- 58) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(18), 2011. ポスター
- 59) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、杉岡大輝、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、湯澤公子、糸川昌成、統合失調症におけるカルボニルストレス回避機構の研究、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(18), 2011. ポスター
- 60) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 61) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、渡邊琢夫、山本博、糸川昌成、カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究-Research on pathophysiology of the schizophrenia associated with idiopathic carbonyl stress-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 62) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素己、梅田矢野知美、山森英長、大河内智、岩瀬真生、数井裕光、岩田仲生、武田雅俊、遺伝子の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性の関連-Association of the ZNF804A genotype with schizotypal personality trait-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. 口頭
- 63) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 64) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、根本清貴、大西隆、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、NRGN 遺伝子における統合失調症全ゲノム関連解析からの遺伝子多型と関連する脳灰白質の変化：VBM 研究-Gray matter alteration related to the genome wide supported schizophrenia variant in the NRGN gene: A voxel-based morphometry study. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 65) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究-Study of Remission in

Schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、  
東京、5. 21-22 (22), 2011. ポスター

- 66) 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討 - A study on a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22 (22), 2011. ポスター
- 67) 高橋秀俊、岩瀬真生、安田由華、山森英長、大井一高、福本素由己、Canuet Leonides、石井良平、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションと personality dimension との関連 -Prepulse inhibition and its relationship to personality dimensions in patients with schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22 (22), 2011. ポスター
- 68) 太田深秀、石川正憲、佐藤典子、中田安浩、根本清隆、大西隆、守口善也、橋本亮太、功刀浩、Voxel based morphometry を用いた統合失調症と健常人の判別分析-Discriminant analysis between schizophrenia patients and healthy subjects using MRI、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22 (22), 2011. ポスター
- 69) 中江文、橋本亮太、奥知子、酒井規広、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か〜統合失調症患者研究を通じた痛みの考察〜、日本麻酔科学会第 58 回学術集会、神戸、5. 19-21 (21). 2011. 口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。

## 研究要旨

精神科の診療場面では通常問診によって診断をつける。そのため診断の客観性が乏しいことが課題であった。臨床現場では客観性が乏しいが故に、医療者と患者とで病状理解を共有することが困難となることがある。近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）は脳機能画像検査のひとつであり、うつ病、躁うつ病、統合失調症の鑑別診断補助としての有用性が評価されて2009年4月に先進医療に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として承認された検査である。NIRSは近赤外光を用いているため、非侵襲性、低拘束性という特徴があり、精神疾患患者への心理的負担を少なくできる。また、他の脳機能画像検査よりも簡便である点は今後普及しやすい検査であると言える。一方、病状とNIRSとの関連についての有用性の報告はない。本研究では具体的には#1 うつ病の病状とNIRSとの関連、#2 躁うつ病の躁症状とNIRSとの関連を明らかにすることを目的とする。

本年度は治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測という客観的ツールとしての有用性の研究の準備段階として、病状評価ツールとしての有用性を検討した。結果、#1 大うつ病性障害患者30例を対象にHAM-D21総得点とVFT中のoxy-Hb変化量の平均値との相関をSpearmanの順位相関（rho）を用いて行ったところ、FDR補正後に概ね右背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC）に相当するCH25において有意に負の相関を示した（rho = -0.56, P = 0.002）。この結果は先行研究からも重症度を反映している可能性がある。#2 躁うつ病56例を対象として躁症状評価スケールであるYMRSとoxy-Hb変化量との関係をステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、（post-pre）の条件において右側頭部がYMRSの気分高揚項目と有意に正の相関を示した（相関係数0.66）。躁症状のなかでも気分高揚は中核的な症状のひとつであり、右側頭部が正の相関を示したことは興味深い所見である。さらに、17名のBP被験者を対象に解析したところ、（post-pre）の条件において左右側頭部が気分高揚項目と有意に大変強い相関を示した（相関係数：左0.94、右0.92）。サンプルサイズの限界はあるものの、今回の結果は躁症状、とくに気分高揚という躁状態の中核的症狀のひとつと強く相関しており、躁症状の評価としてのNIRS検査の可能性が示された。MDD および BP において限定的ではあるが、NIRS が病状評価ツールとして有用であることが示されたことで、治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測といった精神科で期待されている客観的ツールとしての有用性の検討が可能となる。今回の研究によって今後の発展が期待されるという点において、大変重要な研究テーマであると考えられる。

## A. 研究目的

精神科の診療場面では通常問診によって診断をつける。そのため診断の客観性が乏しいことが課題であった。臨床現場では客観性が乏しいが故に、医療者と患者とで病状理解を共有することが困難となることがある。これまで精神疾患を対象とした客観的診断ツールの開発を目的とした様々な研究がされてきた。近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）は機能的核磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）やポジトロン断層法（positron

emission tomography: PET）、シングルフォトン断層法（single photon emission tomography: SPECT）などと同じく脳機能画像検査のひとつである。

精神科でNIRSを用いた最初の研究は、1994年にOkadaらによって統合失調症の報告である<sup>1)</sup>、その後、Sutoら<sup>2)</sup>、Kameyamaら<sup>3)</sup>によって言語流暢性課題（verbal fluency task: VFT）中の前頭部において、うつ病、躁うつ病、統合失調症でそれぞれ異なる課題反応賦活パターンが得られるという報告がされ、鑑別診断補助としての有用性が評価されて2009年4月に先進医療に「光トポグラフィー検査を用いたうつ

症状の鑑別診断補助」として承認された。NIRSは近赤外光を用いているため、非侵襲性、低拘束性という特徴があり、精神疾患患者への心理的負担を少なくできる。また、他の脳機能画像検査よりも簡便である点は今後普及しやすい検査であると言える。実際の臨床場面においては、DSM-IV-TRによる操作的診断法よりも精神科医が診察によって感じ取る所見はNIRSの波形パターンとして表現されている印象が強い。

以上のように鑑別診断補助としての有用性は一定の評価を得ているが、病状とNIRSとの関連についての有用性の報告はない。本研究では具体的には#1 うつ病の病状とNIRSとの関連、#2 躁うつ病の躁症状とNIRSとの関連を明らかにすることを目的とする。NIRSが病状評価ツールとして有用であることが示されることで、治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測といった精神科で期待されている客観的ツールとしての有用性の検討が可能となる。今回の研究によって今後の発展が期待されるという点において、大変重要な研究テーマであると考えられる。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD)、双極性障害 (bipolar disorder: BP) 患者、健常者 (healthy control: HC) である。独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院へ入院もしくは外来通院している躁うつ病、うつ病患者を被験者としてリクルートした。健常者被験者の研究参加に関しては、ボランティアの協力を得て行った。#1 うつ病の病状とNIRSとの関連、#2 躁うつ病の躁症状とNIRSとの関連の被験者の人口統計学的および臨床背景をそれぞれTable 1、2に示す。

Table 1. 被験者の人口統計学的、臨床背景(#1)

	MDD 群	HC 群
人数 (女:男)	30 (16:14)	30 (16:14)
年齢	36.7±11.6	36.2±10.4
(病前)推定知能	105.7±9.5	105.9±8.3
眠気	3.3±1.1	2.8±0.9
罹病期間 (年)	5.8±4.1	
HAM-D21 総得点	16.7±4.8	
VFT 達成数	12.3±3.9	13.9±4.3

全項目 P>0.05

Table 2. 被験者の人口統計学的、臨床背景(#2)

	BP 群	BP 躁症状+群
人数 (女:男)	56 (19:37)	17 (6:11)
年齢	38.1±12.8	38.5±14.3
(病前)推定知能	105.0±10.0	106.2±9.5
HAM-D21 総得点	13.7±8.4	12.0±8.6
YMRS 総得点	2.3±3.0	6.0±3.1

### 2. 方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上でNIRS測定を行った。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手 (Edinburgh Handedness inventory<sup>4)</sup>)、眠気 (Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS<sup>5)</sup>)、処方内容、処方量などの他に、診断は精神科構造化診断面接 (Structural Clinical Interview for DSM-IV: SCID-I<sup>6)</sup>) を用いた。臨床評価として、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test: JART<sup>7)</sup>)、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D<sup>8)</sup>)、ヤング躁病評価尺度日本語版 (Young Mania Rating Scale: YMRS<sup>9)</sup>) を用いた。

NIRS検査については、52chNIRS計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製) を用いた。NIRSは近赤外光を使用し、頭皮から2-3cmの脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化Hb (deoxy-Hb)、Hb総計 (total-Hb) の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT) を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は20秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計160秒間であった (Figure 1)。

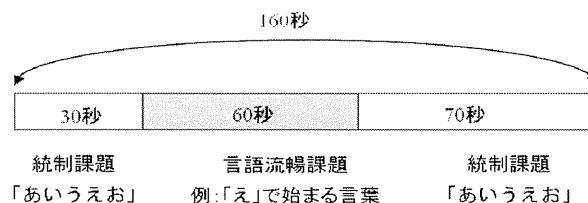


Figure 1. 測定課題

計測データは加算平均化し、Matlabプログラムおよび統計解析ソフト SPSS18.0 を用いてアーチファクトやノイズを含んだ CH を除去した上で、統計解

析を行った。#1 うつ病の病状と NIRS との関連においては一次線形補正後のデータ (integral mode) を用い、#2 躁うつ病の躁症状と NIRS との関連においては一次線形補正前の波形 (continuous mode) のデータを用いた。

なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に承認されており、それに基づいて、研究参加者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理 (匿名化) などを徹底させた。NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検査であり、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

### C. 研究結果

#### 1. うつ病の病状と NIRS との関連

MDD30 例、HC30 例の NIRS 測定を行った。被験者の人口統計学的、臨床背景については Table 1 に示す。両群ともに 52CH 中、頭頂部に近い CH1 から CH21 は体動や髪の毛によるアーチファクトが混在していたため、今回の解析からは除外した。まずは両群の VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値を t 検定で比較したところ、多重比較 (false discovery rate: FDR) の補正後に 31CH 中 22CH で MDD 群は HC 群よりも有意に oxy-Hb 変化量が小さいという結果であった (Figure 2)。

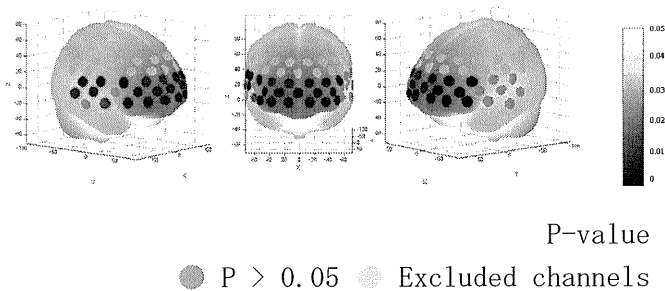


Figure 2. P-value significance map of t-tests for oxy-Hb increases. MDD vs HC.

ついで HAM-D 得点との比較であるが、HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値との相関を Spearman の順位相関 (rho) を用いて行ったところ、FDR 補正後に CH25 において有意に負の相関を示した (Figure 3; rho = -0.56, P = 0.002)。

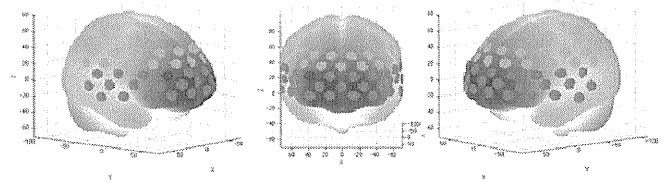


Figure 3. The 25CH showed a significant correlation between oxy-Hb changes and HAM-D21 total score after FDR correction.

#### 2. 躁うつ病の躁症状と NIRS との関連

躁うつ病 56 例で YMRS の各項目の得点と 1 VFT 中の oxy-Hb 変化量の重心値、2 VFT 開始直後 5 秒間の oxy-Hb の増加量の傾き、3 VFT 終了後 oxy-Hb 平均値から VFT 前の oxy-Hb 平均値を引いた値 (post-pre) との相関をステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、post-pre は右側頭部において YMRS の気分高揚と有意に正の相関をしていた (Table 2, 3, 4)。

Table 2. (post-pre) の oxy-Hb と YMRS 細項目との重回帰分析結果 (BP56 名)

	前頭部	左側頭部	右側頭部
気分高揚	-	.55 **	.66 **
会話	-	-	-.34 *
破壊的攻撃的行為	.29 *	-	-
$R^2$	.07 *	.28 **	.54 **

Table 3. oxy-Hb の重心値と YMRS 細項目との重回帰分析結果 (BP56 名)

	前頭部	左側頭部	右側頭部
思考障害	.28 *	-	.29 *
破壊的攻撃的行為	-	.28 *	.30 *
$R^2$	.06 *	.06 *	.14 **

Table 4. oxy-Hb の傾きと YMRS 細項目との重回帰分析結果 (BP56 名)

	前頭部	左側頭部	右側頭部
睡眠	.46 **	-	.29 *
$R^2$	.20 **	-	.07 **

一方で、YMRS の総得点を 3 点以上に限定すると、被験者数は 17 名と少なくなってしまうが、YMRS の各項目の得点と 1 VFT 中の oxy-Hb 変化量の重心値、2 VFT 開始直後 5 秒間の oxy-Hb の増加量の傾き、3 VFT 終了後 oxy-Hb 平均値から VFT 前の oxy-Hb 平均値を

引いた値 (post-pre) との相関をステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、post-pre は左右側頭部において YMRS の気分高揚と有意に強く正の相関をしていた (Table 5, 6, 7)。以上のように躁うつ病 56 例でみられた結果がより強調された結果が得られた。

Table 5. (post-pre) の oxy-Hb と YMRS 細項目との重回帰分析結果 (躁症状+群 17 名)

	前頭部	左側頭部	右側頭部
気分高揚	-	.94 *	.92 *
破壊的攻撃的行為	.64 **	-	-
$R^2$	.36 **	.84 *	.80 *

Table 6. oxy-Hb の重心値と YMRS 細項目との重回帰分析結果 (躁症状+群 17 名)

	前頭部	左側頭部	右側頭部
思考障害	-	-	.54
破壊的攻撃的行為	-	-	.50
$R^2$	-	-	.41 *

Table 7. oxy-Hb の傾きと YMRS 細項目との重回帰分析結果 (躁症状+群 17 名)

	前頭部	左側頭部	右側頭部
睡眠	.68 **	.54 *	-
思考内容	.53 **	-	.53 *
身なり	.38 **	-	-
$R^2$	.76 **	.25 *	.24 *

#### D. 考察

本年度は気分障害の経過や治療との関連に発展させるためには重症度の評価ツールとしての有用性を示さなければいけない。MDD ではうつ病評価尺度である HAM-D 得点と VFT 中の oxy-Hb 平均値との関連を検討した。BP では、躁症状と oxy-Hb との関連を、これまでの先行研究で通常使われている VFT 中の oxy-Hb 平均値ではなく、重心値、傾き、線形補正前の (post-pre) といった他のパラメーターとの関連を検討した。そこで、興味深い所見が得られた。

##### 1. うつ病の病状と NIRS との関連

まずは、MDD 群と HC 群との比較であるが、MDD 群は HC 群よりも VFT 中の oxy-Hb 変化量が有意に小さいという結果が得られた。この結果は先行研究<sup>2, 3, 10, 11)</sup>と同様の結果であり、その後の病状評価へ解析を進めることができる。

さて、HAM-D21 総得点と oxy-Hb 平均値との関連であるが、CH25 において FDR 補正後に有意に負の相関を示した。すなわち、HAM-D21 総得点が高いほど VFT 中の oxy-Hb 平均値は小さくなるという結果であり、重症度を反映していると考えられる。CH25 は概ね右背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) に相当する<sup>12)</sup>。Bench ら<sup>13)</sup>や Mayberg ら<sup>14)</sup>は DLPFC の血流が病状を反映しているという報告をしており、我々の結果を支持する先行研究である。

今回の結果は、サンプル数は十分ではないが、MDD においては病状の評価ツールとしての NIRS 測定に一定の道筋が立ったと考えられる。

##### 2. 躁うつ病の躁症状と NIRS との関連

躁うつ病 56 例を対象として躁症状評価スケールである YMRS と oxy-Hb 変化量との関係をステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、(post-pre) の条件において右側頭部が YMRS の気分高揚項目と有意に正の相関を示した (相関係数 0.66)。躁症状のなかでも気分高揚は中核的な症状のひとつであり、右側頭部が正の相関を示したことは興味深い所見である。56 例の臨床背景は HAM-D21 総得点が  $13.7 \pm 8.4$  点、YMRS 総得点が  $2.3 \pm 3.0$  点と抑うつ状態が中心の病態であった。今回のデータの妥当性を確かめるべく躁状態に限定して統計解析を行うべきであるが、症例数が足りず、探索的に YMRS3 点以上に限定して解析を試みた。その結果、17 名の BP 被験者が解析対象となった。その結果、(post-pre) の条件において左右側頭部が気分高揚項目と有意に大変強い相関を示した (相関係数: 左 0.94、右 0.92)。サンプルサイズの限界はあるものの、今回の結果は躁症状、とくに気分高揚という躁状態の中核的症候のひとつと強く相関しており、躁症状の評価としての NIRS 検査の可能性が示された。

しかしながら、軽躁状態とは言えず、混合状態も含まれており、サンプルの数、均一性について限界があると考えられる。今回のパイロット研究により、今後症例を積み重ねることで躁症状と NIRS との関連が明らかになっていくことが期待される。

(post-pre) を用いた統計解析についてであるが、数多くの NIRS 波形を検討すると、躁うつ病では少なからず continuous 波形がドリフトしているパターンを経験した。その経験から通常の integral のデータを用いた統計解析ではなく、continuous のデ

ータを使って (post-pre) を用いた統計解析というヒントを得た。Continuous のデータを用いた統計解析は臨床的な疑問からヒントを得た解析であり、今後症例数を積み重ねることで躁うつ病の病状との関連が明らかになっていくことが期待できる。

## E. 結論

我々は、治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測という客観的ツールとしての有用性の研究の準備段階として、病状評価ツールとしての有用性を検討した。結果、MDD および BP において限定的ではあるが病状評価ツールとしての可能性が示された。来年度以降、症例を積み重ねることで病状評価ツールとしての有用性を示し、精神科で期待されている治療効果の判定、治療反応性の予測など、臨床に還元できる研究へ発展させることが可能になると思われる。

### (参考文献)

- 1) Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, et al. Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 1994; 244: 17-25.
- 2) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 501-511.
- 3) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-84.
- 4) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113.
- 5) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
- 6) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. New York: American

Psychiatry Press, 1995.

- 7) Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 9: 1443-1447 (in Japanese with English abstracts).
- 8) Kalali A, Williams JBW, Kobak KA, Lipsitz J, Engelhardt N, Evans K, Olin J, Pearson J, Rothman M, Bech P. The new GRID HAM-D: pilot testing and international field trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5:S147-S148.
- 9) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
- 10) Matsuo K, Kato N, Kato T. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychological Medicine* 2002; 32: 1029-1037.
- 11) Herrmann MJ, Ehrlis AC, Fallgatter AJ. Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 16: 170-175.
- 12) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007; 34:1506-1518.
- 13) Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological medicine* 1995; 25: 247-251.
- 14) Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine* 1994; 35: 929-934.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 野田隆政. 光トポグラフィーによるうつ病診断

補助の現状, Depression Frontier, 9:94-101, 2011.

- 2) 野田隆政、樋口輝彦. 特集気分障害—季節の変わり目に出現しやすいうつ病の診断と治療 気分障害研究の最前線 光トポグラフィー検査の有用性, カレントセラピー, 29:43-47, 2011.
- 3) 野田隆政. 精神疾患の診断ツールとしてのNIRS測定, 精神科 18:528-534, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) 野田隆政, 中込和幸, 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー, 第16回認知神経化学学会学術大会シンポジウム福岡, 10.23, 2011.
- 2) 野田隆政, 山村隆, 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis:MS) でみられる精神症状—うつ症状を中心に, 第24回日本総合病院精神医学会総会シンポジウム, 福岡, 11.25, 2011.
- 3) 野田隆政, 平林直次, 安藤久美子, 大森まゆ, 黒木規臣, 医療観察法における ECT のインフォームド・コンセント, 第107回日本精神神経学会学術総会シンポジウム, 東京, 10.26, 2011.
- 4) 野田隆政, 電気けいれん療法, 平成23年度精神科薬物療法認定薬剤師講習会, 東京, 11.6, 2011.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M.	Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis.	American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics	159B(4)	405-13	2012
Yamamori H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Kasahara E, Sekiyama A, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Ito A, Takeda M.	A promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait.	Neurosci Lett	513(3)	204-208	2012
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M.	Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia.	PLoS One	7(1)	e29780	2012
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M.	The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia.	World J Biol Psychiatry	e-pub		2011
Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M.	The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia.	World J Biol Psychiatry	e-pub		2011

Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M.	Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses.	Neuropsychopharmacology	36(9)	1921-1931	2011
Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Takeda M.	Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia.	J Hum Genet	56(7)	478-83	2011
Yasuda Y, Hashimoto R, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Mohri I, Ito A, Taniike M, Takeda M.	Gene expression analysis in lymphoblasts derived from patients with autism spectrum disorder.	Molecular Autism	2	1-9	2011
Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M.	No association between the PCM1 gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis.	Schizophrenia Res	129	80-84	2011
Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, Okochi T, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Takeda M.	Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene.	Neurosci let	495	216-220	2011
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M.	The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	35	1309-1315	2011
Takahashi N, Nielsen KS, Aleksic B, Petersen S, Ikeda M, Kushima I, Vacaresse N, Ujike H, Iwata N, Dubreuil V, Mirza N, Sakurai T, Ozaki N, Buxbaum JD, Sap J.	Loss of Function Studies in Mice and Genetic Association Link Receptor Protein Tyrosine Phosphatase alpha to Schizophrenia.	Biol Psychiatry	70 (7)	626-35	2011
Sekiguchi H, Iritani S, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N.	Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia.	Brain Res	1392	47-53	2011

Banno M, Koide T, Aleksic B, Yamada K, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Ikeda M, Inada T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N.	A case control association study and cognitive function analysis of neuropilin and tolloid-like 1 gene and schizophrenia in the Japanese population.	PLoS One	6 (12)	e28929	2011
Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino Y, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, N. Iwata N, Ozaki N.	Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility	Schizophr Bull	in press		2011
Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Kishi T, Okumura T, Fukuo Y, Williams HJ, Hamshere ML, Ivanov D, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Ujike H, Takeda M, Craddock N, Kaibuchi K, Owen MJ, Ozaki N, O'Donovan MC, Iwata N.	Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population	Biol Psychiatry	69	472-478	2011
野田隆政.	光トポグラフィーによるうつ病診断補助の現状.	Depression Frontier	9	94-101	2011
野田隆政, 樋口輝彦.	特集気分障害－季節の変わり目に出現しやすいうつ病の診断と治療 気分障害研究の最前線 光トポグラフィー検査の有用性.	カレントセラピー	29	43-47	2011
野田隆政.	精神疾患の診断ツールとしての NIRS 測定.	精神科	18	528-534	2011

# Functional Genetic Variation at the *NRGN* Gene and Schizophrenia: Evidence From a Gene-Based Case–Control Study and Gene Expression Analysis

Kazutaka Ohi,<sup>1,2,3</sup> Ryota Hashimoto,<sup>1,2,4\*</sup> Yuka Yasuda,<sup>1,2</sup> Motoyuki Fukumoto,<sup>1,2</sup> Hidenaga Yamamori,<sup>1,2,5</sup> Satomi Umeda-Yano,<sup>5</sup> Takeya Okada,<sup>1,2</sup> Kouzin Kamino,<sup>1,3</sup> Takashi Morihara,<sup>1</sup> Masao Iwase,<sup>1</sup> Hiroaki Kazui,<sup>1</sup> Shusuke Numata,<sup>6</sup> Masashi Ikeda,<sup>2,7</sup> Tohru Ohnuma,<sup>8</sup> Nakao Iwata,<sup>2,7</sup> Shu-ichi Ueno,<sup>9</sup> Norio Ozaki,<sup>2,10</sup> Tetsuro Ohmori,<sup>6</sup> Heii Arai,<sup>8</sup> and Masatoshi Takeda<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

<sup>2</sup>CREST (Core Research for Evolutionary Science and Technology), JST (Japan Science and Technology Agency), Kawaguchi, Saitama, Japan

<sup>3</sup>National Hospital Organization, Yamato Mental-Medical Center, Yamatokoriyama, Nara, Japan

<sup>4</sup>Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University and Hamamatsu University School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

<sup>5</sup>Department of Molecular Neuropsychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, Tokushima University Graduate School of Medicine, Kuramoto, Tokushima, Japan

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Bunkyo, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

<sup>10</sup>Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

Manuscript Received: 19 October 2011; Manuscript Accepted: 22 February 2012

Genome-wide association and follow-up studies have reported an association between schizophrenia and rs12807809 of the *NRGN* gene on chromosome 11q24.2. We investigated the association of five linkage disequilibrium-tagging SNPs and haplotypes that cover the *NRGN* gene with schizophrenia in a Japanese sample of 2,019 schizophrenia patients and 2,574 controls to determine whether rs12807809 is the most strongly associated variant for schizophrenia in the vicinity of the *NRGN* gene. We found that the rs12807809–rs12278912 haplotype of the *NRGN* gene was associated with schizophrenia (global  $P = 0.0042$ ). The

frequencies of the TG and TA haplotypes of rs12807809–rs12278912 in patients were higher ( $OR = 1.14$ ,  $P = 0.0019$ ) and lower ( $OR = 0.85$ ,  $P = 0.0053$ ), respectively, than in the controls. We did not detect any evidence of association of schizophrenia with any SNPs; however, two nominal associations of rs12278912 ( $OR = 1.10$ ,  $P = 0.057$ ) and rs2075713 ( $OR = 1.10$ ,  $P = 0.057$ ) were observed. Furthermore, we detected an association between the rs12807809–rs12278912 haplotype and *NRGN* expression in immortalized lymphoblasts derived from 45 HapMap JPT subjects ( $z = 2.69$ ,  $P = 0.007$ ) and confirmed

## How to Cite this Article:

Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S-i, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. 2012. Functional Genetic Variation at the *NRGN* Gene and Schizophrenia: Evidence From a Gene-Based Case–Control Study and Gene Expression Analysis.

Am J Med Genet Part B 159B:405–413.

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

Grant sponsor: Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; Grant number: H22-seishin-ippan-001; Grant sponsor: Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) KAKENHI; Grant numbers: 22390225, 23659565; Grant sponsor: Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health.

\*Correspondence to:

Dr. Ryota Hashimoto, M.D., Ph.D., Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University and Hamamatsu University School of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 5650871, Japan. E-mail: hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp

Article first published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com): 27 March 2012

DOI 10.1002/ajmg.b.32043